

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco645358>

EDN: SVNQ GK



# Случай успешного применения цитокинов в комбинированном лечении рака молочной железы: клинический случай

А.М. Бен Аммар, В.Т. Заркуа, А.Л. Илюшин

ОнкоКейр Клиник 308, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Лечение HER2/neu-позитивного рака молочной железы представляет значительные трудности. Почти у 50% больных при использовании стандартной неоадьювантной противоопухолевой терапии не удаётся добиться полной регрессии опухоли. Представляется актуальным поиск новых подходов для преодоления ограничений таргетной терапии, снижения побочных эффектов противоопухолевого лечения без потери его эффективности. Одним из таких направлений может явиться использование препаратов цитокиногенетической терапии — интерферона гамма и гибридного препарата рекомбинантного фактора некроза опухолей тимозина  $\alpha 1$ .

**Описание клинического случая.** Пациентка с гистологически подтверждённым раком молочной железы cT2N3M0 III стадии, нелюминальным, HER2/neu позитивным (ЭР 0, ПР 0, HER2/neu 3+, Ki67 70%) прошла 2 курса лечения по схеме «паклитаксел, трастузумаб и пертузумаб» и обратилась в клинику в связи с плохой переносимостью проводимой терапии. Пациентке на фоне продолжения стандартного противоопухолевого лечения была назначена цитокиногенетическая терапия препаратами интерферона гамма и рекомбинантного фактора некроза опухолей тимозина  $\alpha 1$ . После 2-х курсов сочетанной терапии пациентка отметила улучшение качества жизни. После 8-го курса лечения удалось добиться полной регрессии опухоли в молочной железе, подмышечных и надключичных лимфоузлах, подтверждённой данными маммографии, компьютерной томографии и морфологическим исследованием удалённой ткани молочной железы. На фоне проводимого лечения отмечен рост показателя ФНО $\alpha$  и индекса Карновского. В настоящее время пациентка продолжает получать поддерживающие курсы цитокиногенетической терапии.

**Заключение.** Включение препаратов цитокиногенетической терапии в состав неоадьювантной лекарственной терапии позволило улучшить качество жизни пациентки, потенцировать действие противоопухолевых препаратов и добиться полной регрессии опухоли.

**Ключевые слова:** цитокиногенетическая терапия; интерферон гамма; фактор некроза опухоли альфа; рак молочной железы.

## Как цитировать:

Бен Аммар А.М., Заркуа В.Т., Илюшин А.Л. Случай успешного применения цитокинов в комбинированном лечении рака молочной железы: клинический случай // Российский онкологический журнал. 2025. Т. 30, № 1. С. 61–68. DOI: 10.17816/onco645358 EDN: SVNQ GK

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco645358>

EDN: SVNQGK

# Successful Use of Cytokines in Combined Breast Cancer Treatment: A Case Study

Amir M. Ben Ammar, Vladimir T. Zarqua, Andrey L. Ilyushin

OncoCare Clinic 308, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Treatment of HER2/neu-positive breast cancer poses significant challenges. Approximately 50% of patients do not achieve near-complete tumor regression with standard neoadjuvant antitumor therapy. New approaches are needed to minimize the adverse effects of targeted therapies and maintain their effectiveness. One solution is cytokine-based gene therapy, which uses a combination of interferon gamma and a recombinant tumor necrosis factor (TNF)/thymosin  $\alpha$ 1 hybrid.

**CASE DESCRIPTION:** A female patient with histologically confirmed non-luminal, HER2/neu-positive breast cancer (cT2N3M0, stage III; estrogen receptor: 0, progesterone receptor: 0, HER2/neu 3+, Ki67 70%) received two treatment cycles of paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab and presented due to poor treatment tolerance. Cytokine-based genetic therapy (interferon gamma + recombinant TNF/thymosin  $\alpha$ 1) was added to the standard treatment regimen. The quality of life improved after two cycles of combined treatment. Complete tumor regression in the breast, as well as in the axillary and supraclavicular lymph nodes, was confirmed after eight treatment cycles through mammography, computed tomography, and a histopathological examination of the resected breast tissue. The treatment resulted in an increase in TNF $\alpha$  levels and Karnofsky Performance Scale Index. The patient is still receiving maintenance circles of cytokine-based gene therapy.

**CONCLUSION:** The addition of cytokine-based genetic therapy to the neoadjuvant regimen improved patients' quality of life, increased the effectiveness of antitumor treatment, and resulted in complete tumor regression.

**Keywords:** cytokine-based gene therapy; interferon gamma; tumor necrosis factor alpha; breast cancer.

## To cite this article:

Ben Ammar AM, Zarqua WT, Ilyushin AL. Successful Use of Cytokines in Combined Breast Cancer Treatment: A Case Study. *Russian Journal of Oncology*. 2025;30(1):61–68. DOI: 10.17816/onco645358 EDN: SVNQGK

Submitted: 10.01.2025

Accepted: 13.03.2025

Published online: 15.03.2025

## ОБОСНОВАНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространённое онкологическое заболевание у женщин. Ежегодно в России регистрируется более 70-ти тысяч новых случаев РМЖ. Предполагают, что в течение жизни заболеть РМЖ может каждая 12-я женщина [1]. Традиционно в лечении этой группы больных применяют оперативное вмешательство в объёме радикальной мастэктомии или секторальной резекции, лучевую или лекарственную терапию, выбирая то или иное сочетание имеющихся методов в зависимости от распространённости и биологической характеристики опухоли. Активно проводятся исследования возможного применения иммуноонкологических препаратов и противоопухолевых вакцин [2]. РМЖ считается слабоиммуногенным и характеризуется низкой мутационной нагрузкой опухоли, в отличие от меланомы и немелкоклеточного рака лёгкого [3]. У значительной части больных HER2/neu-позитивным (HER2/neu+) РМЖ выявлена высокая экспрессия лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и лиганда 1 запрограммированной клеточной гибели, что открывает перспективы использования при данном молекулярном подтипе различных вариантов иммунотерапии. Одной из потенциальных стратегий является возможность комбинирования различных видов противоопухолевой лекарственной терапии (ПЛТ) с препаратами цитокиногенетической терапии (ЦГТ). Ранее опубликованные исследования показали эффективность сочетания ЦГТ со стандартным лечением у больных раком поджелудочной железы [4], раком яичников [5], меланомой и гепатоцеллюлярным раком [6]. В представленном наблюдении мы использовали ЦГТ у больной HER2/neu+ РМЖ для снижения токсичности и повышения эффективности ПЛТ.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка К., 47 лет, обратилась в клинику с диагнозом рак правой молочной железы, cT2N3M0, III стадия, нелюминальный, HER2/neu-позитивный, состояние после 2-х курсов лекарственной терапии по схеме «паклитаксел, трастузумаб и пертузумаб», эметический синдром 2-й степени, нейтропения 3-й степени.

### Анамнез

В июле 2022 г. пациентка самостоятельно обнаружила новообразование в правой молочной железе. В августе 2022 г. прошла ультразвуковое исследование (УЗИ) по месту жительства. В правой молочной железе на 6-ти часах определялось объёмное образование неправильной формы размером 30×26×19 мм, с неровными нечёткими контурами и наличием интратуморального кровотока при цветовом доплеровском картировании (ЦДК), BI-RADS4. В правой аксиллярной области лоцировался единичный лимфоузел с неравномерно утолщённым

гипоэхогенным корковым слоем с сохранённой дифференцировкой размером 12×8 мм. Кроме того, выявлено увеличение надключичных лимфоузлов справа. Заключение: картина РМЖ справа, лимфаденопатия подмышечной и надключичной областей справа.

**20.09.2022 г.** Выполнена маммография: справа в нижне-наружном квадранте молочной железы отмечается наличие узлового образования неоднородной структуры звёздчатой формы с нечётким неровным контуром размером 34×30×22 мм. Увеличены подмышечные лимфоузлы справа.

**22.09.2022 г.** При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) грудной клетки лёгочные поля без инфильтративных и очаговых теней, в правой молочной железе в нижне-наружном квадранте определяется звёздчатый узел 35×31×22 мм, справа в подмышечной области — два увеличенных лимфоузла размером 18 мм и 8 мм по короткой оси. СНД (сумма наибольших/наименьших диаметров) равна 53 мм.

**17.10.2022 г.** Пациентке проведена трепан-биопсия опухоли молочной железы с последующим иммуногистохимическим исследованием материала, выявлен инвазивный неспецифический рак молочной железы, ЭР 0, ПР 0, HER2/neu 3+, Ki67 70%.

**25.10.2022 г.** Выполнена пункционная биопсия надключичных и подмышечных лимфоузлов справа, цитологически подтверждено наличие злокачественной опухоли.

**08.11.2022 г.** Пациентка направлена на онкологический консилиум. Учитывая распространённость опухолевого процесса и иммуногистохимическую характеристику опухоли рекомендовано проведение неоадьювантных курсов терапии по схеме «паклитаксел, трастузумаб и пертузумаб» на фоне стандартной сопроводительной терапии. Пациентке проведено 2 курса ПЛТ. В связи с токсичностью проводимого лечения (тошнота 2–3-й степени, рвота 2-й степени, нейтропения 2–3 степени по классификации СТСАЕ 5.0), потребовавшей увеличивать интервалы между курсами ПЛТ и значительно ухудшившей самочувствие, пациентка самостоятельно обратилась в клинику.

### Физикальный осмотр

При поступлении пациентка жаловалась на наличие слабости 2–3-й степени выраженности, сохранявшейся до 7–10-ти дней, тошноты и рвоты 2–3-й степени, нейтропении 2–3-й степени после каждого курса ПЛТ, что требовало применения дополнительного лечения по месту жительства. Пациентка отмечала, что она не способна выполнять обычную работу по дому, не может переносить запах пищи. Постоянные рвотные позывы, плохо купирующиеся антиэметиками, вынуждали почти всё время находиться в квартире. Пациентка не могла посещать родственников и постоянно нуждалась в посторонней помощи, чтобы добраться до больницы. Объективно — состояние средней степени тяжести. Индекс Карновского не превышал 70%. Кожные покровы и видимые слизистые —

бледные, повышенной сухости. Периферические отёки не определяются. Аускультативно дыхание везикулярное, прослушивается над всей поверхностью лёгких. Хрипы, крепитация, шум плевры отсутствуют. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Живот не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, перистальтика выслушивается. Печень не увеличена, по срединно-ключичной линии из-под края рёберной дуги, селезёнка не увеличена. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Локальный статус: при пальпации в нижне-наружном квадранте правой молочной железы определяется умеренно-подвижная безболезненная опухоль 30×25 мм. Пальпируются увеличенные малоподвижные надключичные и подмышечные лимфоузлы справа.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

**02.12.2022 г.** Концентрация фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) соответствовала менее 1,0 пг/мл.

**02.12.2022 г.** Выполнено УЗИ правой молочной железы. На 6-ти часах имеет место объёмное образование неправильной формы размером 26×22×15 мм с неровными нечёткими контурами и наличием интратуморального кровотока при ЦДК, BI-RADS4. В правой аксиллярной

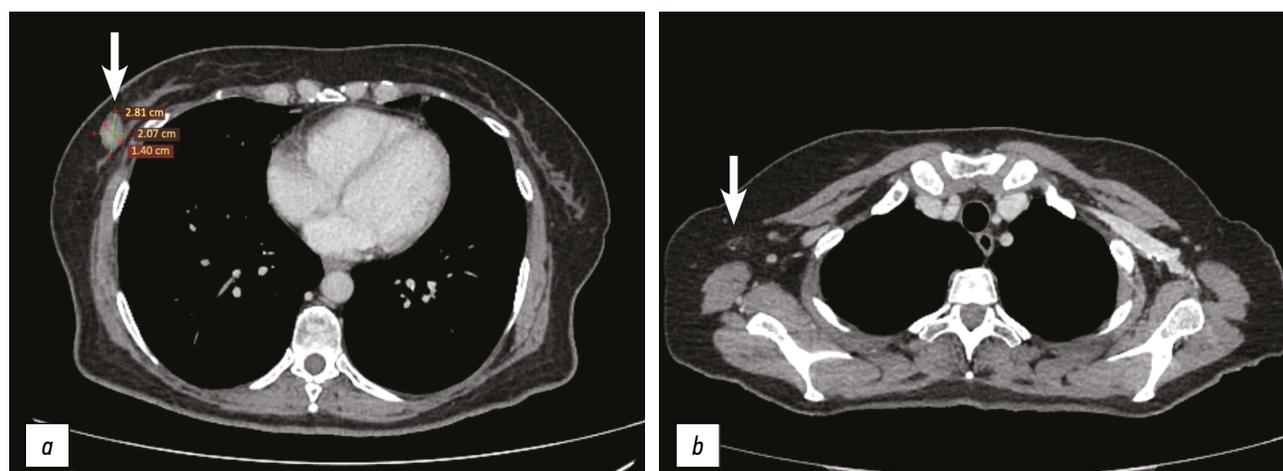
и в правой надключичной областях лоцируются увеличенные лимфоузлы.

**02.12.2022 г.** Проведено мультиспиральное КТ-исследование грудной клетки. Дополнительных образований в лёгких и в средостении не выявлено. В нижне-наружном квадранте молочной железы справа определяется образование 28×20×14 мм неправильной формы, справа видны два увеличенных подмышечных лимфоузла размером 15 мм и 6 мм по короткой оси (рис. 1 *a, b*). СНД равна 43 мм.

### Терапия

**05.12.2022 г.** пациентке была назначена ЦГТ решением междисциплинарного консилиума клиники: интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) в сочетании с гибридным препаратом рекомбинантного фактора некроза опухолей тимозина  $\alpha$ 1 (рФНТ- $\alpha$ 1) под контролем уровня ФНО $\alpha$  и лучевых методов диагностики. Схема введения препаратов: IFN- $\gamma$  рекомбинантный — в дозе 500 тыс. МЕ через день подкожно, 10 введений; рФНТ- $\alpha$ 1 — в дозе 100 тыс. ЕД подкожно через день, 10 введений. Интервалы между курсами лечения составили 10 дней.

Для контроля терапии оценивался в динамике статус Карновского, уровень ФНО $\alpha$  каждые 30±3 дня (табл. 1), проводилось УЗИ молочной железы, маммография,



**Рис. 1.** Компьютерная томография грудной клетки от 02.12.2022 г. В нижне-наружном квадранте правой молочной железы определяется образование 28×20×14 мм неправильной формы (*a*). В правой подмышечной области определяется два увеличенных лимфатических узла (*b*).

**Fig. 1.** Computed tomography of the chest from 02.12.2022. In the lower-outer quadrant of the right mammary gland, a 28×20×14 mm irregularly shaped formation is identified (*a*). Two enlarged lymph nodes are identified in the right axillary region (*b*).

**Таблица 1.** Изменение показателей, характеризующих состояние пациентки в процессе лечения

**Table 1.** Changes in indicators characterizing the patient's condition during treatment

Дата осмотра	Этап лечения	Индекс Карновского	Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	Результаты компьютерной томографии, сумма наибольших/наименьших диаметров, мм
02.12.2022 г.	До начала терапии	70	менее 1,0	43
11.01.2023 г.	После 2 курса	82	2,1	–
11.04.2023 г.	После 4 курса	90	26,9	4
25.06.2023 г.	После 8 курса	95	30,6	–

КТ-исследование. Лучевые методы диагностики выполнялись каждые 12 недель ( $\pm 3$  дня). Образец крови для анализа уровня ФНО $\alpha$  забирали натощак в утренние часы (до 11:00) за 1 день до начала ЦТ и на следующий день после последней инъекции каждого курса лечения. Концентрацию ФНО $\alpha$  в крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Несмотря на то, что пациентка продолжала получать прежнюю схему противоопухолевого лечения, после присоединения препаратов ЦТ она отметила значительное улучшение самочувствия. Тошнота появлялась редко и не превышала 1-й степени выраженности, рвота не беспокоила, появился аппетит, исчезла необходимость длительно находиться в постели после введения ПЛТ, значительно повысилась работоспособность. Пройдя 2 курса ЦТ пациентка сообщила, что она может выполнять привычную работу по дому, самостоятельно приезжать в больницу для проведения ПЛТ, навещать родственников. Побочных эффектов, связанных с назначением ФНТ- $\alpha 1$  и IFN- $\gamma$ , пациентка не отмечала.

**07.02.2023 г.** Выполнено УЗИ молочных желёз, в правой молочной железе на 6-ти часах объёмное образование неправильной формы с неровными размытыми контурами неоднородной эхоструктуры уменьшилось до 12 $\times$ 9 $\times$ 11 мм. Увеличенные подмышечные и надключичные лимфоузлы не выявлены.

**09.04.2023 г.** По данным УЗИ образование в молочной железе отчётливо не определяется. Подмышечные и надключичные лимфоузлы не увеличены.

10.04.2023 г. Пациентке выполнена маммография: справа в нижне-наружном квадранте молочной железы отмечается некоторое сгущение рисунка в проекции ранее определяемого опухолевого образования. Регионарные лимфоузлы отчётливо не определяются.

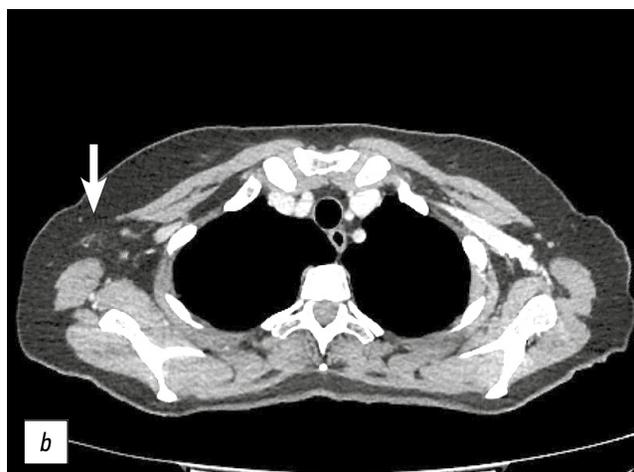
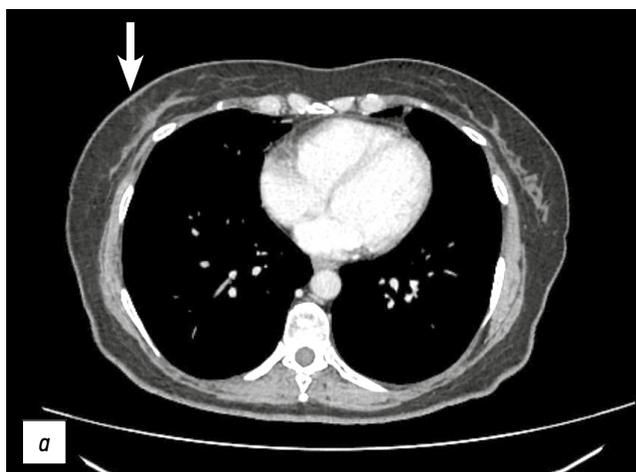
**11.04.2023 г.** При осмотре состояние пациентки удовлетворительное. Индекс Карновского составил 95%.

Кожные покровы и видимые слизистые — обычной окраски и влажности. Периферические отёки не определяются. Аускультативно дыхание везикулярное, прослушивается над всей поверхностью лёгких. Хрипы, крепитация, шум плевры отсутствуют. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот не вздут, симметричен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, перистальтика выслушивается. Печень не увеличена, по срединно-ключичной линии из-под края рёберной дуги, селезёнка не увеличена. Мочеиспускание без особенностей. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Локальный статус: при пальпации в нижне-наружном квадранте правой молочной железы опухоль отчётливо не определяется. Надключичные и подмышечные лимфоузлы справа не увеличены.

**11.04.2023 г.** Пациентке выполнено мультиспиральное КТ-исследование грудной клетки. Лёгочные поля без инфильтративных и очаговых теней. Лимфоузлы средостения не увеличены. В нижне-наружном квадранте молочной железы справа ранее выявленное образование не определяется, справа оба увеличенных ранее подмышечных лимфоузла размером 0 мм по короткой оси (рис. 2 *a, b*). СНД равна 0 мм. Ответ 100%, достигнута полная регрессия новообразования молочной железы, надключичных и подмышечных лимфоузлов.

**11.05.2023 г.** пациентке выполнена радикальная мастэктомия по Мадену справа, инвазивная резидуальная опухоль в молочной железе не определяется, остаточная опухолевая нагрузка RCB — 0 (pCR, полный патоморфологический ответ). Удалено 12 лимфоузлов, метастазов в лимфоузлах не выявлено.

В настоящее время пациентка продолжает получать поддерживающие курсы ЦТ 1 раз в 3 месяца. Она ведёт активный образ жизни, может самостоятельно путешествовать, устраивает семейные праздники, посещает театры.



**Рис. 2.** Компьютерная томография грудной клетки от 11.04.2023 г. В нижне-наружном квадранте правой молочной железы ранее выявленное образование не определяется (*a*). Увеличенные лимфоузлы в подмышечной области справа не определяются (*b*).

**Fig. 2.** Computed tomography of the chest from 11.04.2023. In the lower-outer quadrant of the right breast, the previously identified formation is not defined (*a*). Enlarged lymph nodes in the axillary region on the right are not identified (*b*).

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что сочетанное применение полихимиотерапии, таргетной терапии и цитокиногенетической терапии способствует не только повышению эффективности противоопухолевого лечения, но и сохранению высокого качества жизни за счёт уменьшения выраженности побочных эффектов противоопухолевых препаратов.

## Прогноз

Рак молочной железы HER2/neu 3+ с высоким индексом Ki67 (70%) имеет негативный прогноз в отношении частоты рецидивов, метастазирования, выживаемости, однако в приведённом клиническом случае благодаря использованию сочетанной терапии (цитостатик, таргетная терапия и цитокиногенетическая терапия) можно надеяться на более длительную безрецидивную выживаемость пациентки. На протяжении динамического наблюдения за больной в течение 2-х лет признаков дальнейшего опухолевого роста не выявлено. Вероятно, поддерживающая терапия IFN- $\gamma$  и рФНТ  $\alpha$ 1, тормозящая пролиферацию злокачественных клеток, может способствовать улучшению прогноза заболевания, не ухудшая при этом качества жизни.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На HER2/neu+ РМЖ приходится 15–20% впервые диагностированных инвазивных карцином молочной железы. Стандартной терапией 1-й линии для этих пациенток является применение препаратов, блокирующих HER2/neu (трастузумаб и/или пертузумаб), в сочетании с химиотерапией. Полный патоморфологический ответ (pCR0) служит суррогатным маркером длительной общей выживаемости, особенно с HER2/neu+ подтипом РМЖ [7], однако примерно у 50% больных HER2/neu+ РМЖ не удаётся достигнуть pCR0 после проведения стандартной неоадьювантной ПЛТ. Высокая вероятность прогрессирования заболевания из-за первичной или вторичной резистентности к анти-HER2-направленной терапии, а также токсичность проводимого лечения обуславливают поиск новых подходов для преодоления ограничений таргетной терапии и снижения побочных эффектов ПЛТ без потери её эффективности.

Возможным направлением оптимизации лечения HER2/neu+ РМЖ может стать включение в состав ПЛТ препаратов, направленных на преодоление иммуносупрессивных механизмов на уровне микроокружения опухоли [2], а также использование лекарственных средств, способствующих повышению активности Т-хелперов 1 (Th1). К их числу относятся рекомбинантные цитокины, входящие в состав ЦГТ.

В исследовании Y. Jia и соавт. на чувствительных (BT-474) и резистентных к анти-HER2-терапии (HCC1419) клеточных линиях показано, что комбинированное лечение трастузумабом и пертузумабом приводит к протеа-

сомной деградации свободного некомплексированного HER2/neu путём снижения регуляции Cdc37 (белка семейства контроля клеточного деления). При этом происходит парадоксальное увеличение содержания комплекса Cdc37-Hsp90-HER2 (Hsp90 — белок теплового шока), который образуется, защищая HER2/neu от дальнейшей деградации лигазами E3 [8]. Добавление к таргетной терапии IFN- $\gamma$  через индуцированное белком CUL5 убиквитинирование и диссоциацию Hsp90 от Cdc37, связанного с HER2/neu, приводит к протеосомной деградации белков рецептора HER2/neu, снижению его экспрессии, вызывает апоптоз и индуцирует старение опухоли. В сочетании с анти-HER2 терапией IFN- $\gamma$  может дополнительно способствовать остановке пролиферации и торможению роста опухоли.

По данным исследований, выполненных *in vitro* (клеточные линии BT-474, HCC1419) и *in vivo* (самки мышей BALB/c), IFN- $\gamma$  показывает синергизм действия в отношении ингибирования роста HER2/neu+ РМЖ с различными препаратами таргетной терапии (трастузумабом, пертузумабом, лапатинибом, T-DM1) и паклитакселом и способствует преодолению устойчивости к анти-HER2-таргетной терапии. Авторы предполагают, что наблюдаемые эффекты связаны с активацией иммунного ответа Th1 клеток, опосредованного IFN- $\gamma$ . Полученные результаты открывают новые возможности лечения HER2/neu+ РМЖ и других экспрессирующих HER2/neu опухолей. В настоящее время проводится клиническое исследование 2-й фазы [8], в которой IFN- $\gamma$  используется в сочетании с еженедельным паклитакселом, трастузумабом и пертузумабом у больных местнораспространённым ER+ HER2/neu+ РМЖ в неоадьювантном режиме. Возможно, включение в схемы противоопухолевого лечения IFN- $\gamma$ , управляющего презентацией антигена и экспрессией PD1 рецептора на Т-клетках, позволит повысить чувствительность HER2/neu+ РМЖ к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

На лабораторных животных (мыши BALB/c) показано, что IFN- $\gamma$  способен снижать количество стволовых опухолевых клеток в мышинной модели РМЖ [9]. Кроме вышеперечисленных механизмов следует отметить, что IFN- $\gamma$  через фактор транскрипции IRF1 способствует усилению экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса на иммунных и неиммунных клетках [10]. IFN- $\gamma$  оказывает влияние на стресс эндоплазматического ретикулума [11], способен индуцировать снижение количества эндотелиальных клеток, вызывать деструкцию кровеносных сосудов, некроз опухолевой ткани, имеет решающее значение для иммуноредактирования опухоли [12].

Второй компонент ЦГТ — препарат рФНТ  $\alpha$ 1, который представляет собой гибридную молекулу цитокина ФНО $\alpha$  и гормона тимозина (Ta1), многофункционального полипептида, участвующего в иммунорегуляции. Клиническое применение Ta1 ограничено из-за его короткого периода полураспада, поэтому используются различные подходы

к созданию комбинаций, длительно сохраняющих свою активность. Так, при слиянии T $\alpha$ 1 с доменом Fc человеческого IgG1 получен длительно действующий белок, оказывающий ингибирующее влияние на рост клеток РМЖ 4T1 и MCF-7 *in vivo* (мышинная модель РМЖ 4T1), в том числе за счёт рекрутирования цитотоксических Т-клеток [13]. Препарат рФНТ  $\alpha$ 1 обладает прямым противоопухолевым эффектом, запускает процесс апоптоза опухолевых клеток, активирует Т-клеточное звено, участвует в реакциях гуморального иммунитета, но при этом не имеет токсичности ФНО $\alpha$ . Применение рФНТ- $\alpha$ 1 у больных РМЖ IIB–IIIB стадии в предоперационном периоде позволило потенцировать действие цитостатиков, снизить частоту и степень выраженности системных побочных реакций ПЛТ, сократить сроки предоперационной терапии, а также оказывало иммунокорригирующее действие [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, включение препаратов цитокиногенетической терапии в состав неоадъювантной лекарственной терапии пациентки позволило улучшить качество её жизни, потенцировать действие противоопухолевых препаратов и добиться полной регрессии опухоли. Общая продолжительность жизни пациентки с момента гистологического установления диагноза составляет 28+ месяцев.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Бен Аммар А.М. — лечение пациентки, обзор литературы, сбор

и анализ литературных источников, написание обоснования и описание самого клинического наблюдения, редактирование текста статьи; Заркуа В.Т. — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание обсуждения клинического случая; Илюшин А.Л. — сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи.

**Согласие на публикацию.** Авторы получили письменное информированное добровольное согласие пациентки на публикацию персональных данных в научном журнале, включая его электронную версию (дата подписания 08.10.2024 г.). Объём публикуемых данных с пациенткой согласован.

**Источники финансирования.** Отсутствует.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Ben Ammar AM — treatment of the patient, literature review, collection and analysis of literature sources, writing of the rationale and description of the clinical observation itself, editing of the article; Zarkua VT — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the clinical case discussion; Ilyushin AL — collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article.

**Consent for publication:** The authors received written informed voluntary consent from the patient to publish personal data in a scientific journal, including its electronic version (signed on October 8, 2024.). The volume of published data was agreed upon with the patient.

**Funding source:** None.

**Disclosure of interests:** The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Merabishvili VM, Semiglazov VF, Komyakhov AV, et al. The state of cancer care in Russia: breast cancer. Epidemiology and survival of patients. The impact of the SARS-CoV-2-beta-coronavirus epidemic (clinical and population study). *Tumors of female reproductive system*. 2023;19(3):16–24. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-16-24
- Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, et al. Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: state of the art and future perspectives. *J Hematol Oncol*. 2019;12(111). doi: 10.1186/s13045-019-0798-2
- Liu R, Mao X, Li T, et al. Immunotherapy and immunobiomarker in breast cancer: current practice and future perspectives. *Am J Cancer Res*. 2022;12(8):3532–3547.
- Ilyushin AL, Ben Ammar AM. A case of successful treatment of pancreatic cancer. *Russian Journal of Oncology*. 2022;27(5):243–250. doi: 10.17816/onco456482
- Ardzha AYu, Nepomnyashchaya EM, Zlatnik EYu, et al. Features of the expression of some immunohistochemical markers in patients with stage IIIC–IV ovarian cancer as a criterion for the effectiveness of chemoimmunotherapy. *Science of the Young*. 2020;8(4):582–590. doi: 10.23888/HMJ202084582-590
- Costantini C, Bellet MM, Pariano M, et al. A Reappraisal of Thymosin Alpha1 in Cancer Therapy. *Sec. Cancer Immunity and Immunotherapy*. 2019;9. doi: 10.3389/fonc.2019.00873
- Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):751–760. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6113
- Jia Y, Kodumudi KN, Ramamoorthi G, et al. Th1 cytokine interferon gamma improves response in HER2 breast cancer by modulating the ubiquitin proteasomal pathway. *Molecular Therapy*. 2021;29(4):1541–1556. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.12.037
- Zhuang X, Shi G, Hu X, et al. Interferon-gamma inhibits aldehyde dehydrogenasebright cancer stem cells in the 4T1 mouse model of breast cancer. *Chinese Medical Journal*. 2022;135(2):194–204. doi: 10.1097/CM9.0000000000001558
- Gocher AM, Workman CJ, Vignali DAA. Interferon- $\gamma$ : teammate or opponent in the tumour microenvironment? *Nat Rev Immunol*. 2022;22:158–172. doi: 10.1038/s41577-021-00566-3
- Fang C, Weng T, Hu S, et al. IFN- $\gamma$ -induced ER stress impairs autophagy and triggers apoptosis in lung cancer cells. *Oncimmunology*. 2021;10(1). doi: 10.1080/2162402X.2021.1962591
- Mojic M, Takeda K, Hayakawa Y. The Dark Side of IFN- $\gamma$ : Its Role in Promoting Cancer Immuno-evasion. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(1):89. doi: 10.3390/ijms19010089

13. Shen X, Li Q, Wang F, et al. Generation of a novel long-acting thymosin alpha1-Fc fusion protein and its efficacy for the inhibition of breast cancer *in vivo*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;108:610–617. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.064

14. Vladimirova LYu, Podzorova NA, Zlatnik EYu, et al. Experience of peritumoral application of recombinant hybrid protein of tumor necrosis factor-alpha-thymosin-alpha1 in stage IIB-IIIb locally advanced breast cancer. *Fundamental research*. 2014;7:921–926. (In Russ.)

## ОБ АВТОРАХ

**\* Бен Аммар Амир Мохамед;**

адрес: Россия, 125047, Москва, ул. Фадеева, д. 4А;

ORCID: 0000-0001-9239-2539;

eLibrary SPIN: 4553-4484;

e-mail: amirbenammar94095@gmail.com

**Заркуа Владимир Тамазиевич;**

ORCID: 0000-0002-7973-5231;

eLibrary SPIN: 9383-8150;

e-mail: miro.zarkua@gmail.com

**Илюшин Андрей Леонидович, канд. мед. наук;**

ORCID: 0009-0000-5065-4342;

eLibrary SPIN: 8808-6761;

e-mail: onkolog\_77@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\* Amir M. Ben Ammar;**

address: 4A Fadeev st, Moscow, Russia, 125047;

ORCID: 0000-0001-9239-2539;

eLibrary SPIN: 4553-4484;

e-mail: amirbenammar94095@gmail.com

**Vladimir T. Zarkua;**

ORCID: 0000-0002-7973-5231;

eLibrary SPIN: 9383-8150;

e-mail: miro.zarkua@gmail.com

**Andrey L. Ilyushin, MD, Cand. Sci. (Medicine);**

ORCID: 0009-0000-5065-4342;

eLibrary SPIN: 8808-6761;

e-mail: onkolog\_77@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author